

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169780

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 F 7/18

C 0 7 F 7/18

H

審査請求 有 発明の数 1 書面 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-327444
(62) 分割の表示 特願昭62-183041の分割
(22) 出願日 昭和62年(1987)7月22日

(71) 出願人 390010205
富士薬品工業株式会社
富山県高岡市長慶寺530番地
(72) 発明者 森 謙治
東京都文京区向ヶ丘2丁目3番8号
(72) 発明者 竹内 禎
富山県氷見市下田子1番30号
(72) 発明者 油谷 政和
富山県高岡市大町3番11号
(72) 発明者 竹田 栄夫
富山県高岡市五十里西町69

(54) 【発明の名称】 3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の製造法

(57) 【要約】

【課題】 3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の新規な製造方法を提供

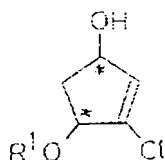
【解決手段】 シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を酸化することを特徴とする3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の工業的に有用な製造方法を提供する

【効果】 本発明により、制癌剤等で有用なフナグランジン類を効率よく製造することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式ⅠⅠ、

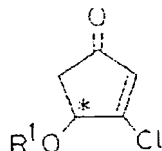
【化1】



【ⅠⅠ】

(式中、R¹は水酸基の保護基であるシリル基を表わし、*は不斉中心を表わし、これに由来する立体異性体が存在するが、本発明においては(1S, 4R)であるか、(1R, 4S)、または両者の任意の割合の混合物である。)で表わされるシス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を酸化することを特徴とする、式ⅠⅠⅠ、

【化2】



【ⅠⅠⅠ】

(式中、R¹は水酸基の保護基であるシリル基を表わし、*は不斉中心を表わし、これに由来する立体異性体が存在するが、本発明においては4Rであるか、4S、または両者の任意の割合の混合物である。)で表わされる3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の新規な製造方法に関する。さらに詳しくは、優れた抗癌作用、抗ウイルス作用を有するフナグランジン類を製造するにあたり、有用な化合物となり得る3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類の製造方法に関する。

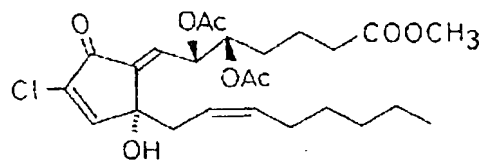
【0002】

【従来の技術】近年、オアフ島で採集された舟底に着生

するテレスト・リーセイ(Telestoliriesei)からフナグランジン類緑物質であるフナグランジンが単離された(月刊薬事、24巻、41頁(1986))。ショイヤーら、J. Am. Chem. Soc., 107, 2976(1985)。その立体構造は、最近下記式で表わされることが判明した。

【0003】

【化3】

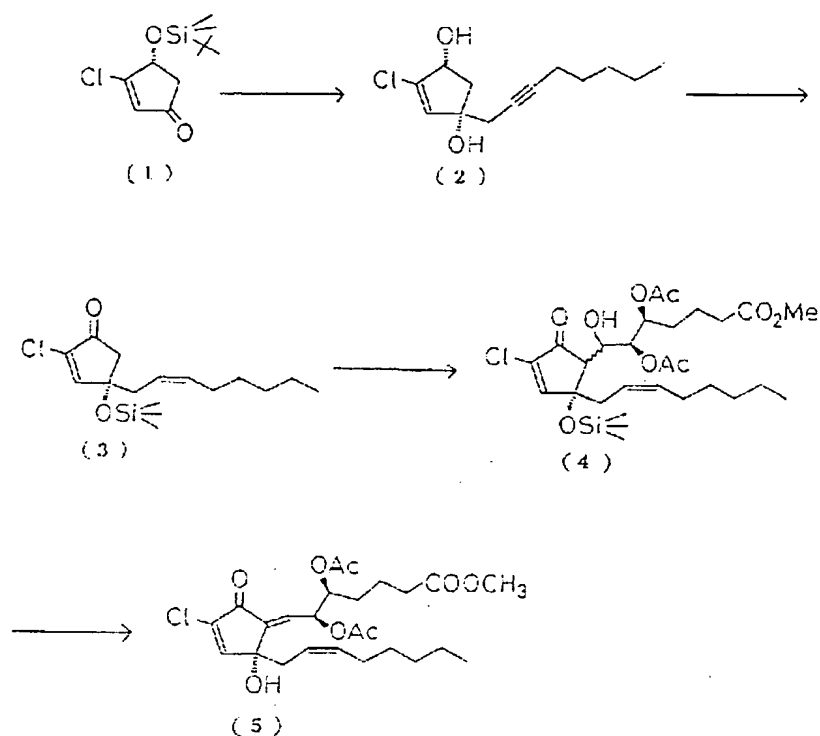


【0004】(野依ら、J. Am. Chem. Soc., 108, 5021(1986); 山田ら、J. Am. Chem. Soc., 108, 5019(1986))。フナグランジン類は生理作用として抗癌作用を有することが知られている(福島ら、第13回日本癌学会要旨集、905頁(1984); アドバンスド・イン・プロスタグランジン・トロンボキサン・アンド・ロイコトリエン・リサーチ、15巻、415頁(1985))。レーバン・プレス(ニューヨーク)発行「フナグランジン類の合成に関しては、代表的なものとして「スキーム1」に示すルートが知られている(野依ら、J. Am. Chem. Soc., 108, 5021(1986))。それによれば、フナグランジン(5)は光学活性な(4R)-3-クロロ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン(1)に、ω側鎖、α側鎖を順次結合することにより得られている。また、フナグランジン(5)の1,2位の不斉は化合物(1)の4位の不斉より誘導されている。故にフナグランジン(5)の合成において光学活性な3-クロロ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オンは、フナグランジン類の極めて重要な合成中間体と言える。

【0005】

【化4】

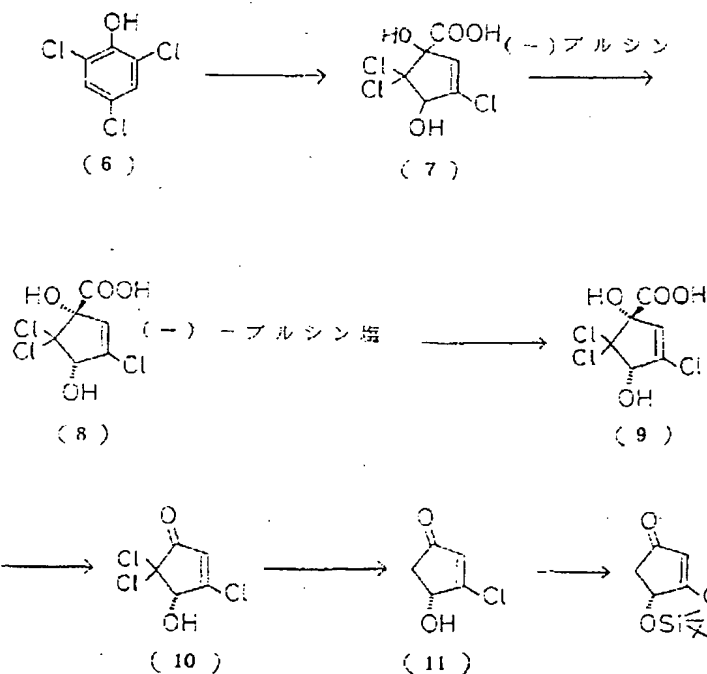
スキーム 1



【0006】本発明者らはかかる点に着目し、光学活性な3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類や、4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オンの合成に関し鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達したものである。

【0007】従来、光学活性な3-クロロ-4-シリル

スキーム 2



【0009】すなわち、トリクロロフェノール (6) より得られる3, 5, 5-トリクロロ-1, 4-ジヒドロ

オキシ-2-シクロペンテン-1-オンの合成法としては、テトラヘドロン レタース、17巻、1539~1542頁 (1979) に記載の方法が知られている。スキーム2

【0008】

【化5】

キシシクロペンテン-1-カルボン酸(7)を(一)ブ
ルシンとの塩とし、この塩の分別再結晶によって(1
S, 4S)-トリクロロ-1, 4-ジヒドロキシシクロ
ペンテン-1-カルボン酸を得る。これより3工程にて
(4R)-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロ
ペンテン-1-オン類としている。しかしながら、この
方法は化合物(6)から化合物(7)への収率が低く、
ブルシンという高価な試薬を使つての分別再結晶とい
う複雑な操作を必要とする。又、化合物(10)及び(1
1)は極めて不安定である。以上のことより、アナグ
ランジン類の重要合成中間体である光学活性な3-クロ
ロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オンを
大量に得ることは従来非常に困難であった。

【0010】

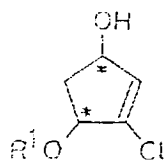
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、アナグ
ランジン類の有用な合成中間体である光学活性な3-クロ
ロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン
を安価に工業的に製造し得る方法について鋭意検討を
重ねた結果、本発明に到達した。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明においては、式
Iで表わされるシス-3-クロロ-4-シリルオキ
シ-2-シクロペンテン-1-オール類

【0012】

【化6】

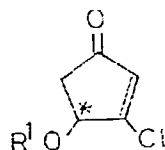


【 I 】

【0013】(式中、R¹は水酸基の保護基であるシリ
ル基を表わし、*は不斉中心を表わし、これに由来する
立体異性体が存在するが、本発明においては(1S, 4
R)であるか、(1R, 4S)、または両者の任意の割
合の混合物である。)を酸化することにより、式II

【0014】

【化7】



【 II 】

【0015】(式中、R¹は水酸基の保護基であるシリ
ル基を表わし、*は不斉中心を表わし、これに由来する
立体異性体が存在するが、本発明においては4Rである
か、4S、または両者の任意の割合の混合物である。)で
表わされる3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロ
ペンテン-1-オン類を効率よく製造することができ

る。化合物I及びIIにおいて、R¹は水酸
基の保護基であるシリル基を表わすが、その具体例とし
ては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロ
ピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリ
ル、(フェニルジメチルメチル)ジメチルシリル、(ト
リフェニルメチル)ジメチルシリル、tert-ブチル
ジフェニルシリル、メチルイソプロピルシリル、メチ
ルジtert-ブチルシリル、トリベンジルシリル、ト
リ-p-キシリルシリル、トリイソプロピルシリル、ト
リフェニルシリル等がある。これらのうち、tert-ブ
チルジメチルシリルが特に好ましい。

【0016】化合物IよりIIへの酸化反応
は、ピリジニウムクロクロメート(PCC)、あるいは
ピリジニウムジクロメート(PDC)を用いて、塩化
メチレンあるいは、ジメチルホルムアミド中、必要なら
ばモレキュラーシーブスを加えて行うことができる。P
CCあるいはPDCの使用量は、式Iで表わされる
シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペン
テン-1-オール類に対して等モル〜7倍モル、好まし
くは2〜4倍モルである。PCCを用いるか、PDCを
用いるかは、シリル保護基の安定性により、適宜、選択
する。溶媒の使用量は、DMFを用いる場合には、PD
Cの3〜10倍量が好ましい。塩化メチレンを用いる場
合には、PCCの1.0〜1.5倍量が好ましい。また、溶
媒として、塩化メチレンを用いる場合には、モレキュラ
ーシーブス4Aを加えるのが好ましく、その使用量はP
CCの等量〜2倍量が好ましい。反応温度は、PCCを
用いる場合も、PDCを用いる場合も、0〜10℃が好
ましい。反応時間は、上記式Iのシリルエーテルで
の種類によって異なるが、通常1〜20時間の範囲で行
われ、好ましくは、1〜5時間である。

【0017】反応終了後、抽出用有機溶媒、たとえば、
ジエチルエーテルで反応液を希釈し、水洗、乾燥、濃縮
乾固する。乾固して得られたものは、カラムクロマトグ
ラフイ等で精製、分離される。かくして、上記式II
で表わされるアナグランジン類の合成において有用
な化合物となる3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シ
クロペンテン-1-オン類が効率よく得られる。本発明
において、光学活性な(1S, 4R)-シス-3-クロ
ロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール
からは、光学活性な(4R)-3-クロロ-4-シリ
ルオキシ-2-シクロペンテン-1-オン類が得られ
る。又、(1R, 4S)-シス-3-クロロ-4-シリ
ルオキシ-2-シクロペンテン-1-オールからは、光
学活性な(1S)-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-
シクロペンテン-1-オン類が得られる。天然型アナ
グランジン類は(4R)-3-クロロ-4-シリルオキ
シ-2-シクロペンテン-1-オン類からスキーム1
に示した方法により合成できるが、柳縁体合成上、
(4S)-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロ

ベンテン-1-オン類も重要な化合物である。

【0018】なお、本発明において、式(1)の化合物は、式(11)で表わされる3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類

【0019】

【化8】



【化8】

【0020】(式中、R¹は前記の定義の通りである)を、加水分解酵素を用いて不斉加水分解し得ることができる。すなわち、シス体のどちらか一方の光学活性体として、あるいは、シス体の両者の任意の割合の混合物として、シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を得ることができる。トランス-3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類は加水分解されずに残る。加水分解酵素としては、例えば、肝臓エステラーゼ、脾臓エステラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ等の動物エステラーゼ、あるいは植物エステラーゼ、が挙げられ、さらに以下に示す各属に属する微生物や地衣類、藻類などの微生物より得られる加水分解酵素が挙げられる。

【0021】*Rhodotorula*, *Trichoderma*, *Candida*, *Hansenula*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Nocardia*, *Achromobacter*, *Chromobacterium*, *Flavobacterium*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Aspergillus*, *Alkaligenes*, *Torulopsis*, *Corynebacterium*, *Endomyces*, *Saccharomyces*, *Arthrobacter*, *Helminthosporium*, *Brevibacterium*, *Escherichia*, *Citrobacter*, *Absidia*, *Micrococcus*, *Pediococcus*, *Klebsiella*, *Geotrichum*, *Lactobacillus*, *Cryptococcus*, *Pichia*, *Aureobasidium*, *Actinomucor*, *Enterobacter*, *Microbacterium*, *Penicillium*, *Schizophyllum*.

【0022】用いられる加水分解酵素の使用形態としては、精製酵素、粗酵素、酵素含有物、微生物培養液、培養物、菌体、培養口液、またはそれらを処理した物などで、必要に応じ種々の形態で用いることができる。また、固相に固定化して、固定化酵素として用いることができる。不斉加水分解反応は、式(11)で表わされる

3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類と、上記の加水分解酵素、好ましくは肝臓エステラーゼ、脾臓エステラーゼ、*Pseudomonas*由来の精製又は粗酵素、*Aspergillus*由来の精製又は粗酵素を、通常緩衝液中、又は有機溶媒と緩衝液の混合液中、必要ならば界面活性剤を加えて激しく攪拌することにより行うことができる。

【0023】また、光学活性な(1*S*, 4*R*)-シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を得る場合は、肝臓エステラーゼを用いるのが特に好ましく、(1*R*, 4*S*)-シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を得る場合は、肝臓エステラーゼを用いるのが特に好ましい。

【0024】有機溶媒と緩衝液の混合液を用いる場合に使用される有機溶媒は、通常水溶性の溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類などが使用できる。緩衝液はリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等の通常用いられる緩衝液が使用できる。反応温度は-10℃～+30℃、反応時間は2～50時間が好ましいが、これに限定されるものではない。

【0025】反応終了後、加水分解反応液を必要に応じて過し、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の有機溶媒により抽出し、有機層を濃縮カラムクロマト精製を行うことにより、目的とするシス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類を得ることができる。なお、シス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類の光学純度は、対応するα-メトキシ-α-トリフルオロメチルフェニル酢酸(MTPA)エステル、400MHz NMRスペクトルから決定した。また、トランス-3-クロロ-4-シリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール類が不斉加水分解物中に混入していないことは、やはりMTPAエステルとして、高速液体クロマトグラフィーにより確認した。

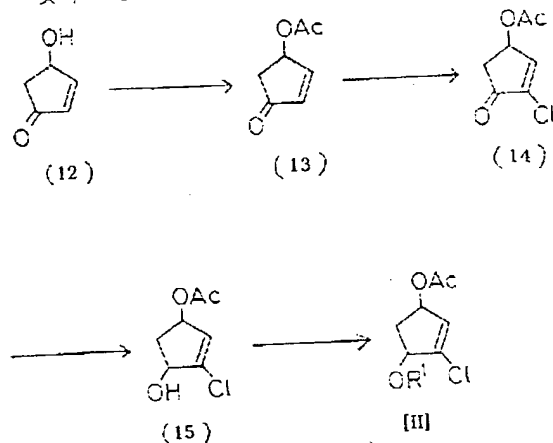
【0026】なお、式(11)で表わされる3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類は、スキーム3で表わされる方法で合成できる。すなわち、既知の方法(特開昭57-62236号公報)により得られる4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン(12)を、アセチル化後、塩素の付加とHClの脱離を行い、1-アセトキシ-2-クロロ-2-シクロペンテン-1-オン(14)とする。次いで、3塩化セリウム存在下、メタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元し、2-クロロ-1-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オールを得る。このものを適当な塩基の存在下、トリアルキルクロシランによってアルコール

部分をシリルエーテルにすることにより得ることができる。化合物(13)、(14)、(15)および式IIIで表わされる3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類はいずれも安定な化合物であり、収率よく得ることができるものである。

【0027】

【化9】

スキーム3



【0028】式IIIで表わされる3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類にはその3位と5位に2つの不斉炭素が存在し、(3S, 5R)と(3R, 5S)のシス体、および(3S, 5S)と(3R, 5R)のトランス体がある。スキーム3の方法によって得られる式IIIで表わされる3-アセトキシ-5-シリルオキシ-1-クロロシクロペンテン類は、それら4つの立体異性体の混合物である。

【0029】

【発明の実施の形態】以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

参考例1

4-アセトキシ-2-クロロ-2-シクロペンテン-1-オン

4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン30.2g(0.308モル)をTHF1500mlに溶解し、無水酢酸47.2g(0.462モル)と、酢酸ソーダ50.5g(0.616モル)を加え、35℃で15時間攪拌した。反応液に冷水300mlを加え、酢酸エチル200mlで3回抽出した。抽出液を10%-食塩水100mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して4-アセトキシ-2-シクロペンテン-1-オンを37.9g得た。これをエーテル50mlに溶解し、室温で塩素を吹き込んだ。反応が完結するまで90分間を要した。チッ素を吹き込んで、過剰の塩素を除いた後、トリエチルアミン100mlを5~15℃でゆっくりと滴下した。反応液に10%-塩化アンモニウム水溶液500mlを加え、分液した。水層はエーテル300mlで2回抽出した。抽出液

を10%-食塩水300ml、2N-塩酸500ml、10%-食塩水300mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して目的物の粗結晶47.0gを得た。エーテル-ヘキサンより再結晶して27.0gの無色の結晶を得た。

【0030】収率 50%、融点 55℃

NMR(CDCl₃) δH=(60MHz): 2.08(3H, s), 2.36(1H, dd, J=2.0 and 18.0Hz), 2.93(1H, dd, J=6.4 and 18.0Hz), 5.75(1H, m), 7.50(1H, d, J=3.0Hz). IR(film) ν(neat): 1740(s), 1610(m), 1400(m), 1378(m), 1346(m), 1290(m), 1240(s), 1170(m), 1036(m), 976(m), 957(m) cm⁻¹.

【0031】参考例2

3-アセトキシ-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-クロロシクロペンテン

4-アセトキシ-2-クロロ-2-シクロペンテン-1-オン27.0g(0.155モル)を、メタノール750mlに溶解した。塩化第一セリウム63.7g(0.171モル)を加え、水素化ホウ素ナトリウム6.4g(0.169モル)を数回に分けて、22~25℃で加えた。20~23℃で20分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液150mlを加え、減圧濃縮した。濃縮残分に0.5N-塩酸400mlを加え、エーテル300mlで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して、4-アセトキシ-2-クロロ-2-シクロペンテン-1-オールを22.4g得た。これをDMF220mlに溶解し、tert-ブチルジメチルクロロシラン24.0g(0.159モル)、イミダゾール13.0g(0.191モル)を加え、室温で5時間攪拌した。水1100mlを加え、エーテル200mlで4回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して、淡黄色オイルを47g得た。シリカゲルカラムクロマトで精製して目的とする化合物32.3gを無色のオイルで得た(収率71%)。

【0032】n_D²⁰=1.4604, NMR(CDCl₃) δH=(60MHz): 0.11(6H, s), 0.91(9H, s), 2.01 and 2.03(3H, s), 4.50 and 4.82(1H, m), 5.17~5.77(1H, m), 5.87(1H, m).

IR(film) ν(neat): 1750(s), 1631(m), 1480(m), 1470(m), 1450(m), 1370(m), 1242(s), 1135(m), 1082(m), 1030(m), 950

(m), 861 (m), 839 (m), 779 (m) cm^{-1}

【0033】参考例3

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロ-2-シクロペンテン-1-オール

3-アセトキシ-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-クロロシクロペンテン 30.0g (0.103モル) を、メタノール 600ml に溶解した。pH=7 のリン酸緩衝液 1800ml、豚すい臓リパーゼ 15.0g を加え、15℃ で 12 時間撹拌した。加水分解液をエーテル 1000ml で 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、減圧濃縮して、無色のオイル 29.0g を得た。シリカゲルカラムクロマトで精製分離し、トランスの原料アセテートとシス (1R, 4S) の原料アセテートとの混合物 21.2g 回収した。目的とするシス (1S, 4R) の化合物を、無色のオイルで 6.4g 得た。

【0034】収率 25.0%

$[\alpha]_D^{25} = -31.7^\circ$ (C=0.75, MeOH)

光学純度=95% ee 以上, $n_D^{25} = 1.4711$.

NMR (CDCl₃) δ H = (100MHz) : 0.13 (3H, s), 0.15 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.61 (1H, t, J=4.3Hz), 1.74 (1H, t, J=4.3Hz), 2.80 (1H, dt, J=7.0 and 14.2Hz), 4.48 (1H, dd, J=4.3 and 7.0Hz), 5.94 (1H, d, J=2.6Hz)

IR (film) ν (neat) : 3370 (s), 1630 (m), 1478 (m), 1467 (m), 1365 (m), 1259 (s), 1172 (m), 1132 (s), 1086 (s), 1030 (s), 1004 (m), 941 (m), 861 (s), 840 (s),

800 (m), 780 (m) cm^{-1}

【0035】実施例1

1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-クロロ-2-シクロペンテン-1-オン

参考例3で得た (1S, 4R) -シス-3-クロロ-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オール 5.10g (20.5ミリモル) を DMF 100ml に溶解した。5℃ に冷却し、ピリジニウムジクロメート 27.0g (71.8ミリモル) を加えた。5℃ で 3 時間撹拌した。反応液に水 600ml を加え、ヘキサン 100ml で 3 回抽出した。抽出液を 10% 食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、減圧濃縮して、淡黄色オイルを得た。シリカゲルカラムクロマトで精製分離して目的とする化合物を、無色オイルで 4.61g 得た (収率 91%)

【0036】 $[\alpha]_D^{25} = +16.2^\circ$ (C=1, 1, n-ヘキサン)

$n_D^{25} = 1.4734$, $[\rho]_D^{25} = -694$ g/L

NMR (CDCl₃) δ H = (60MHz) : 0.16 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.93 (9H, s), 2.37 (1H, dd, J=2.2 and 17.6Hz), 2.83 (1H, dd, J=5.8 and 17.6Hz), 4.78 (1H, deformed, dd, J=2.2 and 5.8Hz), 6.19 (1H, d, J=1.4Hz).

IR (film) ν (neat) : 1730 (s), 1597 (m), 1474 (w), 1360 (w), 1260 (s), 1230 (w), 1180 (w), 1160 (w), 1110 (s), 1060 (w), 993 (w), 940 (m), 868 (m), 839 (s), 780 (m) cm^{-1}

THIS PAGE BLANK (USPTO)